Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Lehrstuhl: Prof. Dr. T.H. Schiebler

Geschlechtsabhängige Nierenveränderungen bei der Ratte nach Hypophysektomie*

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard Daigeler

aus Ansbach

Würzburg, den 22. 5. 1980

*Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 105)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Lehrstuhl: Prof. Dr. T.H. Schiebler

Geschlechtsabhängige Nierenveränderungen bei der Ratte nach Hypophysektomie*

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard Daigeler

aus Ansbach

Würzburg, den 22. 5. 1980

*Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 105)

Referent: Prof. Dr. med. T.H. Schiebler

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. W. Romen

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 6. 1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Inhalt Seite

Einleitung 1

Material und Methoden 1

- Tiermaterial 1
- Hypophysenoperation 2
- Perfusion und Gewebebehandlung 3
- Morphometrie (Ultradünnschnitte) 4
- Morphometrie (Semidünnschnitte) 5
- Harnuntersuchungen 6

Befunde

- Gewicht 6
- Harn 7
- Semidünnschnitt - Lichtmikroskopie 8
- Elektronenmikroskopie 9

Diskussion 17

Zusammenfassung 27

Literatur 29

Abbildungen 35

Einleitung

Die Epithelzellen des proximalen Nierentubulus der Ratte weisen nach übereinstimmenden Befunden mehrerer Arbeitsgruppen geschlechtsspezifische Unterschiede auf (Bargmann, 1978, Lit.). Diese betreffen sowohl das Enzymmuster (v.Deimling, 1970, Lit.; Zeller, 1973) als auch die Ultrastruktur (Jacobsen und Jorgensen, 1973; Schiebler und Danner, 1978; Zabel und Schiebler, 1980). Wie verschiedene Experimente zeigen konnten (Kastration, Substitution, Hypophysektomie: Schiebler und Danner, 1978, Lit.; Zabel und Schiebler, 1980), stehen diese Geschlechtsunterschiede unter dem Einfluß von Geschlechtshormonen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Einfluß der Hypophyse auf die Hauptstückzellen liegen bisher nur spärlich und mit Geschlechtsangabe nur für weibliche Ratten vor (Schwarz und Wolff, 1966; Evan et al., 1972). Durch Ausdehnung der Untersuchungen auf beide Geschlechter und Berücksichtigung der segmentabhängigen Geschlechtsunterschiede wird in vorliegender Arbeit versucht Klarheit über den Einfluß der Hypophysenhormone und insbesondere der Gonadotropine auf die Nierenhauptstückzellen zu gewinnen. Da die bisher bekannten Geschlechtsunterschiede in besonderem Maße die Lysosomen betreffen, von denen bekannt ist, daß sie mit Rückresorption und Ausscheidung von Eiweiß im Zusammenhang stehen (Straus, 1964; Thoenes et al., 1970; Bremer, 1975), führten wir ergänzend Proteinbestimmungen im Endharn durch.

Material und Methoden

Untersucht wurden insgesamt 33 männliche und weibliche Wistarratten eigener Zucht. Haltung aller Tiere bei konstanter Raumtemperatur ($22^{\circ}\pm2^{\circ}C$) und kontrolliertem Hell-Dunkel-Rhythmus (hell 7-19 Uhr, dunkel 19-7 Uhr), Altromin^{R}-Standarddiät und Leitungswasser ad libitum.

Das Untersuchungsmaterial gliedert sich wie folgt:
A. Kontrolltiere (5 Männchen, 5 Weibchen)
B. hypophysektomierte Tiere (10 Männchen, 9 Weibchen)
C. teilhypophysektomierte Tiere (2 Männchen, 2 Weibchen)
Mit Ausnahme von 3 Tieren der Gruppe B wurden alle Tiere am 90. LT zwischen 10 und 16 Uhr getötet, 2 Männchen und 1 Weibchen erst zwischen dem 270. und 280. LT. Alle Tiere der Gruppen B und C wurden jeweils am 60. LT einem Eingriff an der Hypophyse unterzogen.

Hypophysenoperation: In leichter Äthernarkose wurde nach Smith (1930) und Engelhard (1968) die Hypophyse über einen parapharyngealen Zugang teilweise oder vollständig abgesaugt, wobei es stets zu einer Entfernung der medial liegenden Hypophysenanteile, einschließlich einer Unterbrechung des Hypophysenstiels kam.
Die Vollständigkeit der Hypophysektomie und damit die Einordnung der Tiere in Gruppe B wurde angenommen, wenn 1. bis zum letzten Lebenstag das Ausgangsgewicht nicht erreicht wurde, 2. die makroskopische Inspektion der Sellaregion kein Hypophysengewebe, sowie Gonaden und Nebennieren starke Atrophie zeigten, 3. die radioimmunologische LH-Bestimmung im Blutserum negativ ausfiel.*

Der Gruppe C (Teilhypophysektomie) wurden diejenigen Tiere zugeordnet, welche 1. einen Rest von Hypophysengewebe in der Sellaregion zeigten, 2. Gonaden ohne atrophische Veränderungen aufwiesen, 3. am letzten Lebenstag das Ausgangsgewicht übertrafen, 4. radioimmunologisch bestimmte LH- und FSH-Werte im Normbereich zeigten.

---

*Der RIA wurde freundlicherweise von Frau U. Hennes, Hormonanalytisches Labor der Hoffmann-LaRoche AG, Basel, durchgeführt.

Perfusion und Gewebebehandlung:* In Anlehnung an die von Maunsbach (1966) und Kaissling (1979) angegebene Methode, wurde in einer kombinierten Inaktin(100 mg/kg KG)/Äther-Narkose die Bauchaorta operativ freigelegt und eine in Liquemin gespülte Plastikkanüle eingeführt. Ohne Unterbindung der thorakalen Aorta wurde die Perfusion nach Eröffnung der Vena cava gestartet (Perfusionsdruck: 120-140 cm H_2O).

Vorspülung (30 sec.-2 min) mit modifizierter Ringerlösung (Zugabe von 0,33 g/l $CaCl_2 \cdot H_2O$, Procain-HCl 5 g/l, PVP 25 g/l, O_2; Osmolalität: ca 310 mosmol, pH 7,4, Temperatur: 37°C). Unmittelbar angeschlossen wurde über einen Dreiwegehahn die Fixation mit 1,5% Glutaraldehydlösung (0,1 M Cacodylatpuffer, 0,5 g/l Picrinsäure, bei einigen Tieren zusätzlich 5 ml/l CaCl und O_2; Osmolalität: 355 mosmol, pH 7,4, Temperatur: 4°C, Zeit: 15-20 min). Hierauf Nachspülung (2 min) mit der modifizierten Ringerlösung. Dann wurde die Bauchaorta oberhalb des Abgangs der Nierenarterien abgeklemmt und langsam 10-20 ml 0,5% OsO_4 (0,1 M Cacodylatpuffer) in die Bauchaorta injiziert. Anschließend wurden die Nieren entnommen und Gewebestücke von ca 2x0,5 mm Kantenlänge aus der subcorticalen Region und dem Markaußenstreifen für ca 2 h in 1% OsO_4 (0,1 M Cacodylatpuffer) nachfixiert. Auswaschen der Gewebestückchen mit 0,1 M Cacodylatpuffer, Entwässern über die aufsteigende Acetonreihe, Einbettung in Durcupan-ACM^R (Fluca). Semidünnschnitte wurden mit einem Porter-Blum Mikrotom und Glasmessern (Schnittdicke 1-2 um) angefertigt. Färbung mit Toluidinblau. Ultradünnschnitte (Reichert Ultramikrotom OM U3) wurden auf Kupfer- oder Nickelnetzchen mit Formvarfolie aufgefangen und mit Uranylacetat und Bleicitrat nach Reynolds (1963) doppelkontrastiert.

---

*Herrn Prof. Dr. W. Kriz, Anatomisches Institut der Universität Heidelberg und Herrn Prof. Dr. U. Pfeifer, Pathologisches Institut der Universität Würzburg bin ich für die Unterstützung beim Erlernen der Perfusionstechnik zu großem Dank verpflichtet.

Morphometrie. Zur Überprüfung der Befunde wurde bei jeweils 3 Männchen und 3 Weibchen der Gruppen A und B eine morphometrisch-stereologische Bildauswertung durchgeführt. In Anlehnung an Rohr (1968) und Weibel (1969) wurden nach Zufallskriterien 2-3 Gewebeblöcke/Tier semidünn geschnitten und von den Bereichen, welche die gesuchten Tubulusabschnitte aufwiesen, je Tier 2-3 Ultradünnschnitte angefertigt. Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurden bei 7000facher Primärvergrößerung auf folgende Weise gewonnen: Je Netzmasche wurden 1-2 annähernd quergetroffene Hauptstücke in die Mitte des Leuchtschirms gebracht. 2 diagonal gegenüberliegende Tubulusausschnitte, welche durch Fotoecken des Bildschirms markiert waren, wurden ausgewählt. Wenn die konstant gehaltene Primärvergrößerung nur eine unvollständige Abbildung des jeweiligen Ringsektors erlaubte, wurden Fotomontagen angefertigt. Auf diese Weise wurden mindestens 12 Tubulussektoren pro Tier und pro Hauptstücksegment fotografiert. Zusätzlich wurden Aufnahmen von längsgeschnittenen Mikrovilli in jedem Tubulusquerschnitt gewonnen.

Durch konstant dreifache Nachvergrößerung erhielten wir Positive mit einer Endvergrößerung von 21.000. Diese Positive wurden mit Hilfe eines halbautomatischen Bildanalysegerätes (MOP-AM02 Kontron) ausgewertet. Für alle Bilder wurde als definierte Auswertungsfläche diejenige Cytoplasmafläche angesehen, welche idealisiert einem Ringsektor entspricht. Als Begrenzungen wurden festgelegt: a) Basalmembran, b) eine bogenförmige Linie am Ansatz der Mikrovilli, c) 2 Linien in der Achse längsgetroffener Mikrovilli, bzw. einer Senkrechten auf der Basalmembrantangente, mit dem größtmöglichen Abstand voneinander. Mit dem Auswertestift wurden umfahren: 1. die oben definierte Cytoplasmafläche als Referenzfläche (Die Kerne wurden ausgespart, da sie wegen ihrer Größe aus dem Rahmen der übrigen auszuwertenden Zellstrukturen fallen.), 2. innerhalb der Cytoplasmafläche alle Lysosomen, Microbodies, Golgifelder (diese wurden umfahren), Mitochondrien mit stab- oder ringförmigen Einschlüssen (s.u.).

Auswertung der Ergebnisse: Aus den automatisch berechneten Werten für die Anzahl und die Flächen der ausgemessenen Strukturen wurde der relative Volumenanteil nach

$$VV = \frac{\text{Summe der Strukturflächen}}{\text{Summe der Referenzflächen}} \times 100 \text{ in Vol\% bestimmt.}$$

Die Anzahl der Strukturen wurde ebenfalls auf die Flächeneinheit bezogen. Aus der Gesamtfläche und der Anzahl der angeschnittenen Strukturen wurde eine mittlere Größe der Einzelstruktur berechnet. *

Zur Bestimmung der Mikrovillilängen wurden mit dem gleichen Auswertestift auf jedem Bild, das längsgeschnittene Mikrovilli aufwies, jeweils 2 Mikrovilli von der Basis bis zur Spitze ausgemessen, pro Tier und Tubulussegment mindestens 16.

Obwohl bei vielen Mittelwertvergleichen trotz der wenigen Freiheitsgrade ein signifikanter Unterschied mit dem Student-t-Test zu ermitteln war, haben wir wegen der kleinen Zahl der Tiere pro Gruppe (n = 3) auf die Angabe eines p-Wertes verzichtet, sondern nur den Mittelwert und in den Abbildungen die Einzelwerte angegeben.

Semidünnschnittmorphometrie: Zur Bestimmung der Tubulusumfänge stand uns das halbautomatische Bildanalysesystem Videoplan^{R} der Fa. Kontron zur Verfügung, das an ein Mikrodensitometer (M 85 der Fa. Vickers) angeschlossen ist (Kugler, 1980). Bei 400facher Vergrößerung wurden je Tier mindestens 60 Tubuli der S1- und S2-Segmente subcorticaler Nephrone umfahren. Da lichtmikroskopisch eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Segmenten nicht immer möglich ist, wurde für beide Segmente zusammen ein mittlerer Umfang berechnet. Das Histogramm der Einzelwerte pro Tier zeigte nach ca 50-60 Messungen einen gleichmäßigen Kurvenverlauf

---

*Herrn Dipl.-Math. U. Mäder, Inst. für Med. Strahlenkunde der Universität Würzburg, danken wir für die Hilfe bei der Datenverarbeitung.

bei Standardabweichungen von 5-10%. Insgesamt wurde der mittlere Tubulusumfang von jeweils 5 Tieren beiderlei Geschlechts der Gruppen A und B, sowie jeweils 2 Tieren der Gruppe C bestimmt. Von jeder Gruppe wurde ein gemeinsamer Mittelwert bestimmt und die Mittelwertunterschiede bei den Tieren der Gruppen A und B mit dem Student-t-Test auf Signifikanz überprüft.

Harnuntersuchungen: Zur Gewinnung von 24 h Urin wurden 18 Tiere in Stoffwechselkäfigen unter Bedingungen wie oben angegeben gehalten. Davon gehörten 3 Männchen und 4 Weibchen zur Gruppe A (Kontrollen), 4 Männchen und 5 Weibchen zur Gruppe B (vollständige Hypophysektomie) und 2 Männchen zur Gruppe C (Teilhypophysektomie). Gemessen wurde die tägliche Urinmenge und mit Hilfe eines Autoanalyzer^{R} (Technicon) nach der Biuret-Methode die Proteinkonzentration im Harn in g/dl bestimmt.* Aus diesen Werten wurde die täglich ausgeschiedene Proteinmenge in mg/24 h errechnet.

Gewichtsbestimmungen: wie üblich
Elektronenmikroskop: Zeiss EM 9A, Betriebsspannung 60 kV
Nomenklatur: nach Peter (1909) und v.Möllendorf (1930), Unterteilung in S1-, S2- und S3-Segmente nach Maunsbach (1966c).

Befunde

Gewicht. In allen Versuchsgruppen haben die Männchen sowohl am 60. als auch am 90. LT ein höheres Gewicht als Weibchen (Abb. 1). Auch von den Veränderungen des Körpergewichtes werden die Männchen stärker betroffen. Während bei den Kontrolltieren die Männchen am 90. LT, im Vergleich zum 60. LT, eine Gewichtszunahme von 39,9% zeigen, erhöht sich das Gewicht im gleichen Zeitraum bei den Weibchen nur um

---

*Herrn Dr. Hesse, Medizinische Universitäts-Poliklinik Würzburg, danken wir für die Unterstützung.

19,6%. Der Geschlechtsunterschied im Körpergewicht erhöht sich in dieser Zeit vom Faktor 1,24 auf 1,47.

Hypophysektomie bewirkt eine Gewichtsabnahme bei beiden Geschlechtern. Im Vergleich zum Gewicht am 60. LT wiegen Männchen einen Monat nach dem Eingriff 14% weniger, während Weibchen nur 10% an Gewicht verlieren. Im Vergleich zum Gewicht gleichaltriger Kontrollen wird der Unterschied noch deutlicher (39% für Männchen, 24% für Weibchen). Der Geschlechtsunterschied sinkt mit dem Faktor 1,19 noch unter den Wert 60 Tage alter Tiere. Es kommt zu einer Angleichung des Gewichtes der Männchen an das Gewicht der Weibchen.

Teilhypophysektomie verhindert eine Gewichtszunahme nicht. Diese zeigt jedoch eine Abhängigkeit von der Menge an erhaltenem Hypophysengewebe. Während die Tiere mit viel Hypophysengewebe eine deutliche Gewichtszunahme aufweisen, nehmen die Tiere, bei denen autoptisch nur ein ganz kleiner Hypophysenrest erkennbar ist, geringer an Gewicht zu. In keinem Fall erreichen die teilhypophysektomierten Tiere am 90. LT das Gewicht der Kontrolltiere. Der Geschlechtsunterschied im Körpergewicht erhöht sich dennoch vom 60. auf den 90. LT vom Faktor 1,24 auf 1,35 (Abb. 1).

Harn (Abb. 2):

In Übereinstimmung mit Bremer (1975) finden wir bei allen Tieren erhebliche Schwankungen bezüglich der ausgeschiedenen Menge an Urin, dessen Proteinkonzentration und der Gesamtmenge an ausgeschiedenem Eiweiß in 24 Stunden. Faßt man jedoch die Werte einer Woche zusammen und bildet den Mittelwert, liegt ein gleichmäßigeres Resultat innerhalb einer Tiergruppe vor.

Der Mittelwert der letzten Lebenswoche jeder Gruppe zeigt, daß männliche Kontrolltiere (10,3 ml/24 h) mehr Urin ausscheiden als Weibchen (6,6 ml/24 h, Abb. 2a). Da die durchschnittlichen Eiweißkonzentrationen (Abb. 2b) bei Männchen

(0,45 g/dl) ebenfalls höher als bei Weibchen (0,36 g/dl) liegen, ergibt sich, daß Männchen eine nahezu doppelt so hohe tägliche Gesamtmenge an Eiweiß mit dem Harn verlieren (Männchen 40±8 mg, Weibchen 22±2 mg, Abb. 2c).

Nach Hypophysektomie erhöht sich bei beiden Geschlechtern die tägliche Urinmenge (Abb. 2a), bei Weibchen etwas stärker als bei Männchen. Die Eiweißkonzentrationen nehmen stark ab (Abb. 2b). Die Reduktion der Proteinkonzentration betrifft die Männchen so stark, daß kein Geschlechtsunterschied in der Proteinkonzentration des Harns mehr besteht (Männchen und Weibchen durchschnittlich 0,21±0,07 g/dl). Die täglich ausgeschiedene Gesamtmenge an Protein (Abb. 2c) vermindert sich bei Männchen (21±1 mg/24 h) nahezu um die Hälfte auf den Wert normaler Weibchen, während diese nur eine geringe Abnahme des täglichen Eiweißverlustes (15,2±4 mg/24 h) im Harn aufweisen.
Die beiden teilhypophysektomierten Männchen zeigen zwar ein nahezu verdoppeltes Harnvolumen (19,5±0,5 ml/24 h), die in dieser Zeit mit dem Harn verlorene Eiweißmenge bleibt aber gleich der männlicher Normaltiere, da die Eiweißkonzentration entsprechend geringer ist.

Serum

Bei Kontrolltieren führten wir auch Bestimmungen des Gesamteiweißes im Serum durch. Es zeigt sich, daß Männchen und Weibchen nahezu gleiche Proteinkonzentrationen im Blut haben: Männchen 6,23±0,14 g/dl, Weibchen 6,41±0,3 g/dl.

Semidünnschnitte

Lichtmikroskopisch fällt nach Hypophysektomie vor allem eine deutliche Verringerung der Tubulusumfänge auf (Abb. 3a, b). Diese Verkleinerung gegenüber gleichaltrigen Kontrolltieren ist signifikant ($P < 0,0005$). Für die Kontrolltiere ergibt sich dabei, daß Männchen mit 327±16 µm durchschnittlich größere Tubulusumfänge besitzen als Weibchen mit 275±8 µm ($P < 0,0005$). Obwohl auch vier Wochen nach Entfernung der Hypophyse ein gewisser Unterschied zwischen

den Geschlechtern erhalten bleibt (Männchen 247±3 µm, Weibchen 232±9 µm), erweist sich auch von diesen Veränderungen das Männchen stärker betroffen. Der Geschlechtsunterschied nimmt erheblich ab.

Teilhypophysektomie führt ebenfalls zu einer Verkleinerung der Tubulusumfänge. Wie bei den Veränderungen im Gesamtkörpergewicht besteht eine Korrelation zur Menge an erhaltenem Hypophysengewebe. Sowohl bei einem Männchen, als auch bei einem Weibchen, bei denen die Autopsie einen ziemlich großen Hypophysenrest ergibt, nehmen die Tubulusumfänge nur wenig ab (Männchen 300±24 µm, Weibchen 262±23 µm). Bei den beiden anderen Tieren, die makroskopisch nur noch einen minimalen Hypophysenrest aufweisen, kommt es zu einer stärkeren Reduktion der Tubulusumfänge, die jedoch in keinem Fall die Werte vollständig hypophysektomierter Tiere erreichen (Männchen 280±22 µm, Weibchen 255±20 µm). Der bei Normaltieren auftretende Geschlechtsunterschied ist nach Teilhypophysektomie zwar weniger aber immer noch sehr deutlich vorhanden.

Elektronenmikroskopie

Mikrovilli (Abb. 4): Die bekannten segmentalen Unterschiede der Mikrovillilängen im Rattenhauptstück (Maunsbach, 1973) lassen sich auch bei unseren Kontrolltieren nachweisen. Der Übergang der Mikrovillihöhen vom S1- zum S2-Segment ist in allen Versuchsgruppen fließend, die höheren Mikrovilli des S3-Segmentes beginnen dagegen abrupt. Da wir unsere Aufnahmen nur aus typischen S2-Segmenten gewannen, ist der errechnete Mittelwert möglicherweise etwas zu niedrig. Die Vergleichbarkeit der Daten beruht jedoch nicht so sehr auf der Genauigkeit der Absolutwerte, sondern auf der Einheitlichkeit der Auswahlkriterien. Ein auffälliger Geschlechtsunterschied läßt sich für die Mikrovillihöhen durch unsere Messungen in keinem Segment nachweisen.

Hypophysektomie führt zu einer deutlichen Verkürzung der Mikrovilli in allen drei Segmenten (Abb. 4). Dabei verlieren die Mikrovilli des S2-Segmentes, die bei Normaltieren schon

die kürzesten des proximalen Tubulus sind, etwas weniger an Länge als die der anderen beiden Segmente. Am stärksten werden die Mikrovilli des S1-Segmentes betroffen. Die Verkleinerung der Mikrovilli betrifft beide Geschlechter gleich.

Teilhypophysektomie wirkt sich an den Mikrovillilängen wieder in Abhängigkeit vom erhaltenen Hypophysengewebe aus. Ebenfalls unabhängig vom Geschlecht zeigen die Tiere mit relativ großem Hypophysenrest Mikrovilli, die etwa den Kontrolltieren entsprechen, während die beiden anderen Tiere kürzere Mikrovilli zeigen, allerdings immer noch etwas länger als bei den Tieren der Gruppe B.

Plasmalemmfalten: Die zur Vergrößerung der Zelloberfläche beitragenden basalen und lateralen Interdigitationen sind auch bei unseren Kontrolltieren besonders in den S1- und S2-Segmenten deutlich ausgeprägt (Abb. 5a). Auffällig ist, daß die basalen Füßchen insbesondere in den Zellbereichen auftreten, die direkt an Kapillaren grenzen. Tubulusanteile, die durch interstitielles Bindegewebe von einem benachbarten Tubulus getrennt sind, zeigen nur ein schwach ausgebildetes Füßchensystem.

Nach Hypophysektomie bleiben die Plasmalemmfalten und das basale Füßchensystem grundsätzlich erhalten. Allerdings verlaufen die lateralen Zellgrenzen stärker gestreckt und das System der Sekundärfalten erscheint vergröbert. Geschlechtsdifferenzen sind weder vor noch nach dem Eingriff zu erkennen.

Die basalen Filamentverdichtungen, die im S1- und S2-Segment vor allem zum Plasmalemm der Füßchen, im S3-Segment dagegen zum Plasmalemm von gröberen Zellausbuchtungen ziehen, treten auch nach Hypophysektomie auf. Eine Aussage über Veränderungen ist ohne weitere Untersuchungen nicht möglich.

Basalmembran: Bei unseren Kontrollen ist im S1- und S2-Segment die Basalmembran breiter als im S3-Segment.

Hypophysektomie führt nach 30 Tagen nur im S3-Segment bereits zu einer erkennbaren Verdickung der Basalmembran. 7 Monate nach Entfernung der Hypophyse finden sich jedoch in allen 3 Segmenten und in den Glomerula stark verdickte Basalmembranen (Abb. 5b, c). Betroffen sind sowohl der tubuläre als auch der kapilläre Anteil der Basalmembranen. Auffällig ist, daß es zwischen beiden Anteilen zu einer Ablagerung kleiner elektronendichter Partikel kommt. Diese Partikel finden sich gehäuft auch zwischen Plasmalemm und Basalmembran. Diese Veränderungen betreffen beide Geschlechter (Abb. 5b, c). Die Zahl der so lange Zeit nach dem Eingriff untersuchten Tiere ist zu gering, um Aussagen über mögliche Unterschiede bei den Geschlechtern zu machen.

Inframikrovilläre Vesikel und apicale Vacuolen: Auch bei unseren Kontrolltieren findet sich im apicalen Zellbereich ein unterschiedlich ausgeprägtes Membransystem, das im Verlauf des proximalen Tubulus abnimmt und aus Vacuolen, Vesikeln und Tubuli besteht. Letztere sind häufig verzweigt und haben Verbindungen sowohl zum Tubuluslumen, als auch zu Vesikeln oder größeren Vacuolen. Die kleinen Membranringe des apicalen Zellbereiches scheinen nicht nur vollständig abgeschnürte Endocytosevesikel zu sein, sondern man gewinnt oft den Eindruck, als gehörten sie zu einem Netz gewundener Röhrchen mit unterschiedlicher Lumenweite, die in einzelne oder mehrere große apicale Vacuolen münden.

Hypophysektomie führt im S1-Segment bei beiden Geschlechtern nur zu geringen Veränderungen. Während die großen apicalen Vacuolen kaum beeinflußt werden, nimmt die Zahl der kleinen Vesikel etwas ab. Im S2-Segment wird die Reduktion dieser Zellstrukturen deutlicher (vgl. Abb. 12). In diesem Tubulusabschnitt schrumpfen auch die großen Vacuolen. Die Verminderung dieses Membransystems trifft beide Geschlechter in nahezu gleichem Ausmaß. Das auch bei den Kontrolltieren im S3-Segment nur gering ausgebildete inframikrovilläre Membransystem erfährt durch die Hypophysektomie keine auffälligen Veränderungen.

Mitochondrien: Auch unsere Kontrolltiere zeigen im S1- und S2-Segment Mitochondrien, die einen Großteil des Cytoplasmas ausfüllen. Dabei sind sie entlang den basalen und lateralen Interdigitationen ausgerichtet, während der Bereich der basalen Füßchen mitochondrienfrei bleibt. Außer zu den Plasmalemmata können wir keinen regelmäßigen Bezug zu anderen Zellorganellen feststellen. - Im S3-Segment ist die Anordnung der Mitochondrien entlang der Zellgrenzen aufgehoben. Die Mitochondrien sind deutlich kleiner als in den Vorsegmenten und liegen verteilt im Cytoplasma. Gelegentlich kommen Mitochondrien mit stab- oder ringförmig verdichteten Crista-Lamellen vor (vgl. Abb. 6a, b). Häufig sind den Mitochondrien Tubuli des rauhen endoplasmatischen Reticulums benachbart.

Die Größe und Form der Mitochondrien unterliegt bei allen Tieren und in allen Segmenten erheblichen Schwankungen. Flächenmessungen, die wir an mehr als 1000 Mitochondrien der verschiedenen Gruppen durchgeführt haben, zeigen jedoch stets eine eingipflige Größenverteilung, so daß man von einer einheitlichen Mitochondrienpopulation ausgehen kann. Über mögliche Geschlechtsunterschiede ist wegen der großen intra- und interindividuellen Schwankungen ohne weitere Untersuchungen keine Aussage möglich.

Weder vollständige noch teilweise Hypophysektomie führt zu auffälligen Veränderungen der Mitochondrien des S1- und S2-Segmentes. Messungen, die wir im S2-Segment von je einem Männchen durchgeführt haben, zeigen keine größeren Unterschiede im relativen Volumenanteil. Auch im S3-Segment dürfte sich der relative Volumenanteil nur wenig verändern. An jeweils 2 Weibchen der Gruppen A und B durchgeführte Messungen zeigen relative Volumenanteile der beiden Normaltiere von 26% bzw. 31%, bei den vollständig hypophysektomierten Tieren nehmen die Mitochondrien 26% bzw. 27% des Cytoplasmas ein. Obwohl bei der subjektiven Beurteilung der anderen Tiere dieser Gruppen auch der Eindruck einer Verringerung der Mitochondrien nach vollständiger Hypophysektomie auftritt, würde

auch hier eine konkrete Aussage weitere Untersuchungen erfordern. Deutlich ist jedoch, und kann auch bei den Messungen bestätigt werden, daß im S3-Segment Mitochondrien mit stab- oder ringförmigen Cristalamellen stark vermehrt auftreten (Abb. 6a, b). Obwohl diese Zunahme der veränderten Mitochondrien von einem Volumenanteil unter 0,01% auf 0,2% bis 1,0% beide Geschlechter betrifft, treten sie bei den Weibchen etwas häufiger auf.

Golgiapparat (Abb. 7): Die Ausdehnung des Golgiapparates nimmt bei allen Tieren im Verlauf des Nierenhauptstücks zu. Der relative Volumenanteil der Golgi-Felder verdoppelt sich vom S1- zum S3-Segment.

Nach Hypophysektomie kommt es in allen drei Segmenten zu einer kräftigen Abnahme des Golgiapparates. Dies bestätigen unsere Messungen, die zeigen, daß der Mittelwert des relativen Volumenanteils bei beiden Geschlechtern deutlich vermindert ist.

Teilhypophysektomie führt nicht zu dieser Verkleinerung des Golgiapparates. Obwohl bei diesen Tieren keine Messungen durchgeführt wurden und eine subjektive Abschätzung des relativen Anteils oft schwierig ist, scheint der Golgiapparat bei diesen Tieren sogar kräftiger als bei den Kontrollen entwickelt zu sein.

Endoplasmatisches Reticulum: Bei den Kontrolltieren ist im S1- und S2-Segment nahezu das gesamte nicht von größeren Zellorganellen besetzte Cytoplasma der Tubuluszellen mit rauhem endoplasmatischem Reticulum ausgefüllt. Dadurch erscheinen die Zellen dieses Segmentes vergleichsweise dunkel. Auch in den Tubuluszellen von S3 kommen viele freie oder an endoplasmatisches Reticulum gebundene Ribosomen vor, jedoch enthalten diese Zellen auch viel glattes endoplasmatisches Reticulum, bei weiblichen Kontrolltieren mehr als bei Männchen.

Hypophysektomie führt zu einer Vermehrung des glatten zu Lasten des mit Ribosomen besetzten endoplasmatischen Reti-

culum. Dies trifft vor allem für das S3-Segment zu, während in den beiden Vorsegmenten besonders die Reduktion der Ribosomen auffällt.

Die teilhypophysektomierten Tiere gleichen weitgehend den Kontrolltieren.

Lipidvacuolen finden sich bei unseren Kontrolltieren nur selten, 30 Tage nach vollständiger Hypophysektomie fehlen sie nahezu völlig, während sie 7 Monate nach diesem Eingriff bei einem Männchen häufiger zu finden sind, insbesondere in S2- und S3-Segmenten juxtamedullärer Nephrone.

Lysosomen (Abb. 8-10): Bei den Kontrolltieren sind segment- und geschlechtsabhängig Unterschiede im Lysosomenapparat der Hauptstückzellen zu erkennen. Diese entsprechen weitgehend den Beschreibungen anderer Autoren (Schiebler und Danner, 1978, Lit.; Zabel und Schiebler, 1980). Die Messungen zeigen, daß die Anzahl der Lysosomen von S1 nach S3 - mit Ausnahme des S2-Segmentes der Männchen - etwa gleich bleibt (Abb. 8), ihre mittlere Größe dagegen von proximal nach distal abnimmt (Abb. 9). Der relative Volumenanteil der Lysosomen sinkt - mit derselben Ausnahme - von S1 nach S3 ab (Abb. 10).

Ferner bestätigen unsere Messungen, daß die Lysosomen Geschlechtsunterschiede aufweisen. Diese zeigen eine deutliche Segmentspezifität. In S1 können wir für die Anzahl der pro Flächeneinheit angeschnittenen Lysosomen keine größeren Differenzen nachweisen (Abb. 8), während die mittlere Größe der Lysosomen bei den Weibchen mit 8,3 μm^2 Durchschnittsfläche die der Männchen (5,7 μm^2) deutlich übertrifft (Abb. 9). Entsprechend ist der relative Volumenanteil dieser Zellorganellen (Abb. 10) bei den Weibchen mit durchschnittlich 11,2% erheblich höher als bei Männchen (7,6%).

Auch das S2-Segment zeigt bei unseren Kontrolltieren Geschlechtsunterschiede, allerdings mehr in der Zahl als in der Größe der Lysosomen (Abb. 9). So besitzen nach unseren

Beobachtungen und Messungen die Männchen deutlich mehr Lysosomen. Ihr relativer Volumenanteil ist mit 8,7% im Gegensatz zum Vorsegment deutlich höher als bei den Weibchen, bei denen die Lysosomen nur 5,0% des Cytoplasmas beanspruchen (Abb. 10).

Im S3-Segment treten bei unseren Kontrolltieren ebenfalls die bekannten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich Zahl und Größe der Lysosomen auf. So sind die Lysosomen der Männchen zahlreicher jedoch mit 1,7 μm^2 Durchschnittsfläche kleiner als bei Weibchen (2,3 μm^2, Abb. 9).
Betrachtet man dagegen die relativen Volumenanteile in diesem Tubulusabschnitt, so zeigt sich, daß diese zwischen den Geschlechtern nahezu ausgeglichen sind (Männchen 2,3%; Weibchen 2,6%, Abb. 10).

Nach Hypophysektomie kommt es in allen drei Segmenten zu deutlichen Lysosomenveränderungen. Die Zahl der Lysosomen nimmt - wieder mit Ausnahme der Männchen im S2-Segment - bei beiden Geschlechtern in den 3 Segmenten zu (Abb. 8). Die Größe der Lysosomen nimmt in den ersten beiden Segmenten ab, besonders deutlich bei den Weibchen im S1-Segment (Abb. 9). Der Vergleich der relativen Volumenanteile zeigt, daß nach Hypophysektomie auch in den ersten beiden Hauptstücksegmenten kein Geschlechtsunterschied mehr besteht (Abb. 10). Dies kommt vor allem durch eine Veränderung der relativen Volumenanteile der Lysosomen bei den Männchen zustande, bei denen im S1-Segment ein Anstieg und im S2-Segment ein Abfall auf die Werte weiblicher Kontrolltiere erfolgt. Bei den Weibchen kommt es in S1/S2 nur zu geringfügigen Veränderungen im relativen Volumenanteil. Das S3-Segment erfährt bei beiden Geschlechtern eine relative Volumenzunahme an Lysosomen, wobei sich die Werte für Männchen (4,8%) und Weibchen (4,2%) auf erhöhtem Niveau weiterhin etwa entsprechen.

Sieben Monate nach Hypophysektomie sind die Lysosomen bei dem untersuchten Weibchen im S3-Segment deutlich zahlreicher und auch größer, sowohl im Vergleicn zu 90 Tage alten weiblichen Kontrolltieren, als auch zu Lysosomen der beiden 7 Monate

nach Hypophysektomie untersuchten Männchen. Die Matrix der Lysosomen ist 30 Tage nach Hypophysektomie erst wenig verändert. Auffällig ist dennoch, daß die Lysosomen insgesamt elektronendichter werden und insbesondere die großen hellen Riesenlysosomen, die für das S1-Segment der weiblichen Kontrolltiere typisch sind (Abb. 5a), fehlen. Sieben Monate nach Hypophysektomie sind in allen 3 Segmenten fast nur noch einheitlich dunkle Lysosomen zu sehen, sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen (Abb. 5b, c).

Bei teilhypophysektomierten Tieren mit normalem Gonadotropingehalt des Serums entsprechen die Befunde nahezu unverändert den Kontrolltieren. Weder in Zahl noch Größe oder Elektronendichte der Lysosomen lassen sich deutliche Unterschiede feststellen. Insbesondere treten auch bei den Weibchen weiterhin viele große und helle Lysosomen auf.

Microbodies (Abb. 11): Bei Kontrolltieren kommen im gesamten Hauptstück Microbodies vor. Eine sichere Identifizierung ist besonders im S1- und S2-Segment nur bei sehr gut gelungener Fixierung und Kontrastierung möglich. Aus diesem Grunde haben wir nur die eindeutig erkennbaren Microbodies gemessen. Während auch subjektiv leicht erkennbar ist, daß im S1-Segment weniger Microbodies vorkommen als in den folgenden Segmenten, zeigen erst unsere Messungen, daß auch zwischen den Geschlechtern im S3-Segment deutliche Unterschiede hinsichtlich Zahl und relativem Volumenanteil bestehen. Einheitlich ist die mittlere Größe der Microbodies bei den Geschlechtern. Auffällig ist, daß nur die männlichen Tiere im S3-Segment deutlich mehr Microbodies besitzen, während bei den Weibchen keine Vermehrung von Zahl und Volumenanteil vom S2- zum S3-Segment hin erfolgt.

Nach Hypophysektomie nimmt bei beiden Geschlechtern in allen 3 Segmenten der Volumenanteil der Microbodies am Cytoplasma zu (Abb. 11). Dies beruht vor allem auf einer Vermehrung ihrer Anzahl. Die Geschlechtsunterschiede verwischen, da im S3-Segment vor allem die Microbodies der Weibchen eine deutliche Zunahme ihres relativen Volumenanteils erfahren.

Auch die Matrix der Microbodies zeigt nach vollständiger Entfernung der Hypophyse deutliche Veränderungen. Auffällig ist nämlich im S2-Segment beider Geschlechter, in geringerem Umfang auch im S3-Segment der Weibchen, ein stark vermehrtes Auftreten von kleinen lamellären Einschlüssen (Abb. 12), die allerdings nicht dem von früheren Autoren beschriebenen Nucleoid entsprechen. Sie sehen vielmehr wie Bruchstücke von 2 eng nebeneinander liegenden Membranröhrchen aus und entsprechen in ihrer wechselnden Elektronendichte häufig den Einschlüssen, die wir auch bei Mitochondrien sehen. Während jedoch die Einschlüsse der Mitochondrien meist eine kreis- oder stabförmige Struktur besitzen und maximal 2 dieser Einschlüsse in einem Mitochondrium vorkommen, sind die Einschlüsse der Microbodies meist kurz, manchmal allerdings auch gebogen oder stabförmig, treten jedoch dann, wenn sie in einem Microbody zu sehen sind, stets in großer Zahl auf. Meist liegen sie etwas exzentrisch in der Matrix der Microbodies, haben jedoch nur selten direkte Verbindung zur Membran der Microbodies. Nach Teilhypophysektomie treten diese lamellären Strukturen ebenfalls auf, jedoch sehr viel seltener als nach vollständiger Hypophysektomie.

Kerne wurden nicht in unsere Untersuchungen einbezogen. Grobe Veränderungen sind nicht zu beobachten.

Diskussion

Seit Smith (1930) ist bekannt, daß die Entfernung der Hypophyse zu einer Reduktion des Körpergewichtes und zu zahlreichen atrophischen Veränderungen führt. Betroffen werden nicht nur endokrine Organe (vgl. Deane und Greep, 1946; Eger und Gothe, 1954; Christensen, 1959), sondern auch die Niere. Diese erfährt einen gegenüber dem Körpergewicht überproportionalen Gewichtsverlust (Smith, 1930; Dandy, 1938; Seyle, 1941; Fontaine, 1947; Nicholson, 1979). Auch die Aktivität verschiedener Nierenenzyme wird durch die Hypophysektomie beeinflußt. Mehrere Autoren konnten nachweisen, daß

dabei die Geschlechter unterschiedlich betroffen werden (v.Deimling, 1967; Müller, 1975; Ghraf et al., 1977).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß auch andere Veränderungen, die durch die Entfernung dieser übergeordneten Drüse an der Niere hervorgerufen werden, eine Geschlechtsabhängigkeit aufweisen.

So ergeben die Harnuntersuchungen, daß nach Hypophysektomie Geschlechtsunterschiede, die bei Normaltieren vorhanden sind, zum Teil verwischen. Bei Kontrollen weisen Männchen nicht nur ein deutlich höheres Harnvolumen auf, sondern auch ihre physiologische Proteinurie ist größer als bei Weibchen. Diese nur an wenigen Kontrolltieren erhobenen Befunde stimmen mit den Werten von Zabel und Schiebler (1980) überein, die an Ratten gleicher Zucht mit entsprechenden Methoden gewonnen wurden. Ähnliches ist bereits aus der Literatur bekannt (vgl. Galaske et al., 1979, Lit.). Die zur Kontrolle durchgeführten Eiweißbestimmungen im Serum zeigen, daß die geschlechtsabhängige Proteinurie nicht Ausdruck eines unterschiedlichen Gesamteiweißgehaltes des Blutes ist. Nach vollständiger Hypophysektomie kommt es zu einer Angleichung der Eiweißausscheidung der Männchen an die Werte weiblicher Kontrollen. Die Eiweißausscheidung der Weibchen wird durch den Hormonmangel geringer beeinflußt. Nach Gonadektomie konnten Zabel und Schiebler (1980) ähnliche Befunde erheben.

Die verringerte Eiweißausscheidung kann nicht auf ein niedrigeres Gesamtharnvolumen zurückgeführt werden, da im Gegenteil nach Hypophysektomie bei Männchen sowie bei Weibchen das Harnvolumen deutlich erhöht ist. Diese Volumenzunahme ist nach unseren Befunden eine geschlechtsunspezifische Reaktion und stimmt mit den Ergebnissen vieler anderer Autoren überein (Oberdisse, 1962; Balment et al., 1976). Sie wird vor allem auf die verminderte Wasserrückresorption im distalen Tubulus infolge ADH-Mangels zurückgeführt (Buchborn, 1968). Daß die Eiweißausscheidung weitgehend unabhängig vom Harnvolumen ist, zeigen unsere Beobachtungen an den beiden teilhypophysektomierten Männchen. Diese Tiere weisen nämlich trotz nahezu

verdoppeltem Harnvolumen eine Gesamteiweißausscheidung im Normbereich auf. Der Diabetes insipidus dieser Tiere dürfte auf die Stieldurchtrennung mit nachfolgendem ADH-Mangel zurückzuführen sein, während die Adenohypophyse weiterhin ausreichend funktioniert. Bei den vollständig hypophysektomierten Tieren kommt es dagegen auch zu einem Ausfall diuresefördernder Vorderlappenhormone, was den ADH-Mangel teilweise kompensieren kann (Scriba, 1973).

Da die veränderte Eiweißausscheidung eine so deutliche Geschlechtsspezifität besitzt, kommt der gonadotropen Funktion der Hypophyse in dieser Hinsicht besondere Bedeutung zu. Eine direkte Gonadotropinwirkung kann jedoch bei Befunden ausgeschlossen werden, die nach Hypophysektomie und Gonadektomie gleichartig sind, da die Gonadotropinsekretion nach Gonadektomie im Gegensatz zur Hypophysektomie deutlich zunimmt (vgl. Davidson, 1969; Gomes, 1976; McNeilly, 1979). Übereinstimmende Befunde weisen eher auf eine Beteiligung der peripheren Geschlechtshormone hin.

Im Vordergrund unseres Interesses steht die Frage nach morphologischen Veränderungen, die durch die Hypophysektomie hervorgerufen werden. Da Geschlechtsunterschiede vor allem für das Hauptstück bekannt sind, führen wir unsere Untersuchungen an diesem Tubulusabschnitt durch. Dabei untersuchen wir S1- und S2-Segmente vor allem an subcorticalen Nephronen, S3-Segmente an juxtamedullären Nephronen.

Aus der Literatur sind bisher nur wenige Ergebnisse zum Einfluß der Hypophysektomie auf die Ultrastruktur des Nierenhauptstücks bekannt. Die Befunde von Schwarz und Wolff (1966) sind aus methodischen Gründen kaum vergleichbar. In Übereinstimmung mit Evan et al. (1972) finden wir ebenfalls eine Reduktion der Tubulusquerschnitte. Allerdings beschreiben diese Autoren eine Verminderung der Querschnittsflächen um 2/3, wir können dagegen nur einen Rückgang um etwa 1/3 feststellen. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß wir unsere Messungen bereits einen Monat nach Hypophysektomie durchgeführt

haben, Evan et al. (1972) dagegen erst nach 8 Wochen. Auch fehlen bei diesen Autoren Angaben, in welcher topographischen Nierenregion ihre Messungen vorgenommen wurden.

Unbekannt war bisher, daß das Ausmaß der Tubulusverkleinerung in Abhängigkeit von der Geschlechtszugehörigkeit erfolgt. Allerdings stellte bereits Arataki (1926) fest, daß normale Männchen etwas größere Tubulusdurchmesser besitzen als Weibchen. Dies konnten wir durch die Untersuchungen an unseren Kontrolltieren bestätigen. Nach Hypophysektomie hat sich der Geschlechtsunterschied deutlich vermindert, da die Männchen stärker von der Reduktion der Tubulusumfänge betroffen werden als die Weibchen.

Die Verkleinerung der Tubulusdurchmesser, die nach Evan et al. (1972) zusätzlich von einer Verkürzung der Tubuli begleitet wird, entspricht einer Verringerung der resorbierenden Epitheloberfläche. Diese Oberfläche erfährt normalerweise durch Mikrovilli eine Vergrößerung um den Faktor 40 (Maunsbach, 1973). Die von uns nach Hypophysektomie festgestellte Verkürzung der Mikrovilli um etwa ein Drittel bedeutet noch eine zusätzliche Einschränkung der Resorptionsfläche. Dabei sind unsere Kontrollwerte den von Maunsbach (1973) angegebenen Daten vergleichbar. Ähnliche Befunde erhoben lichtmikroskopisch v.Deimling et al. (1967) für die alkalische Phosphatase, sowie Horvath et al. (1964) für die PAS-Reaktion des Bürstensaums. Evan et al. (1972) interpretieren die Verkleinerung der Zelloberfläche als atrophische Veränderungen. Als Ursache hierfür diskutieren diese Autoren eine geringere funktionelle Belastung der Hauptstückzellen wegen der eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (White, 1955) nach Hypophysektomie. Während für Veränderungen die beide Geschlechter gleichermaßen betreffen (z.B. die Mikrovillilängen), eine rein funktionelle Erklärung ausreichend sein könnte, befriedigt diese nicht mehr, wenn ein Geschlecht deutlich stärker als das andere betroffen wird (z.B. bei den Tubulusumfängen). Hier dürfte sich der Ausfall geschlechtsspezifischer Hormone bemerkbar machen. Eine Bedingung dafür

ist allerdings, daß die glomeruläre Filtrationsrate bei den Geschlechtern keine Unterschiede aufweist; dies können wir nicht unmittelbar nachweisen, haben allerdings auch für das Gegenteil keine Anhaltspunkte.

Während von der Oberflächenverkleinerung die Zellen aller drei Hauptstücksegmente betroffen werden, zeigen unsere Befunde, daß die Ultrastruktur der verschiedenen Hauptstückanteile keineswegs immer gleichartig auf die äußeren Eingriffe reagiert. So weisen unsere Beobachtungen bei den Kontrollen wie auch bei den behandelten Tieren daraufhin, daß das S3-Segment eine Sonderstellung innerhalb des proximalen Tubulus einnimmt (vgl. Schiebler und Danner, 1978, Lit.; Zabel und Schiebler, 1980). Hierfür spricht auch, daß die Morphogenese dieses Tubulusabschnittes deutlich anders abläuft als in den Vorsegmenten (Neiss, pers. Mitteilung). Möglicherweise gehören die Zellen von S3 zu einem anderen Typ als diejenigen von S1 und S2.

Nur in S3 treten auch bei Normaltieren Mitochondrien mit halbmondförmig verdichteten Cristae auf (vgl. Jacobsen und Jørgensen 1973, Lit.). Solche Mitochondrien sind nach Hypophysektomie drastisch vermehrt (vgl. Evan et al., 1972). Ähnliche Cristaveränderungen werden an der Niere durch Vergiftungen hervorgerufen (Gritzka und Trump, 1968), kommen aber auch in anderen Organen, vor allem Drüsen vor. Als Ursache werden O_2-Mangel, aber auch hormonelle Einflüsse diskutiert (Hettwer, 1979; Seman, 1979). Da durch Hypophysektomie die Versorgung der Zellen sowohl mit Hormonen, als auch mit Sauerstoff - der renale Plasmafluß ist vermindert (White, 1955) - verringert wird, kann nicht entschieden werden, ob diese Veränderungen stärker hormonell als metabolisch beeinflußt werden.

Während die segmentabhängigen Mitochondrienveränderungen mit der Sonderstellung von S3 innerhalb des proximalen Tubulus in Einklang gebracht werden können, bleibt eine segmentspezifische Rolle der Microbodies unklar. Mit unseren Messungen

können wir die Beobachtungen früherer Autoren bestätigen, daß bei normalen Männchen in S3 mehr Microbodies vorkommen als in den Vorsegmenten (Maunsbach, 1966c; Beard und Novikoff, 1969; Jacobsen und Jørgensen, 1973). Darüberhinaus können wir zeigen, daß die Microbodies bei Weibchen in S3 einen erheblich niedrigeren Volumenanteil am Cytoplasma als bei Männchen einnehmen. Unterschiede im Volumenanteil dürften aber ein Hinweis auf die Wertigkeit von Organellen im cellulären Gleichgewicht sein. Vor unseren Untersuchungen war auch unbekannt, daß sich die Matrix der Microbodies im proximalen Tubulus nach Hypophysektomie verändert. Weshalb es vorzugsweise in S2 zu lamellären Einschlüssen kommt, muß offen bleiben. Auch über eine mögliche Beeinflussung durch Geschlechtshormone ist noch keine Aussage möglich, wenngleich nach Gonadektomie ebenfalls eine Veränderung der Microbodies beschrieben wurde (Schiebler und Danner, 1978; Zabel und Schiebler, 1980). Über die funktionelle Bedeutung dieser Zellorganellen ist noch wenig bekannt (Gerhardt, 1978). Morphologisch auffällig ist immer der enge Bezug zu Membranen des ER (Barrett, 1975; Gerhardt, 1978). Wir stellen nun fest, daß in den Zellen des weiblichen S3-Segmentes, die eine starke Ausbildung des ER aufweisen (vgl. Lang, 1967; Jacobsen und Jørgensen, 1973), die Microbodies nur einen geringen Cytoplasmaanteil besitzen, während es bei Männchen eher umgekehrt ist. Da Enzyme, die am Stoffwechsel langkettiger Fettsäuren beteiligt sind, in Microbodies nachgewiesen sind (Lazarov, 1978), wäre eine direkte Beteiligung dieser Zellorganellen am Umbau von Membranen des ER denkbar.

Durch unsere Untersuchungen konnte auch gezeigt werden, daß die Hypophysektomie an den Hauptstückzellen aller drei Segmente zu einer deutlichen Abnahme des cytoplasmatischen Proteinsyntheseapparats - Ergastoplasma und Golgiapparat (Rohr, 1966, Lit.) - führt. Ähnliche Veränderungen wurden auch an Zellen ganz anderer Organe nach Hypophysektomie festgestellt (Corpus luteum: Enders, 1964; Magenschleimhaut: Corpron, 1966; Nebenniere: Fujita, 1972; Ileum: Moog, 1979). Biochemisch konnte durch Markierungsversuche gezeigt werden, daß nach Hypophysektomie die ribosomale Proteinsynthese (Garren

et al. 1967) und die DNS-Synthese (Reiter, 1969; Goldspink, 1975) reduziert ist. Dazu ist offenbar die vollständige Entfernung der Hypophyse notwendig, da wir nach teilweiser Entfernung keine Verminderung der Ribosomen oder des Golgiapparates festgestellt haben. Welche Hormone im einzelnen für die reduzierte Proteinsynthese verantwortlich sind, kann unseren Befunden nicht entnommen werden. Zwar beschreiben Schiebler und Danner (1978) ähnliche Veränderungen nach Kastration und eine Stimulation dieser Zellorganellen nach Substitution mit Östradiol, diese Befunde konnten jedoch noch nicht bestätigt werden (Zabel und Schiebler, 1980). Da wir eine sichere Geschlechtsspezifität bei den Veränderungen am ER und am Golgiapparat nach Hypophysektomie nicht feststellen können, möchten wir eine Verringerung der Proteinsynthese nicht allein auf den Mangel an Geschlechtshormonen zurückführen. Farese (1968) konnte zum Beispiel zeigen, daß auch das ACTH Einfluß auf die intracelluläre Proteinsynthese nehmen kann.

Eine sehr viel deutlichere Abhängigkeit vom jeweiligen Geschlecht und damit wohl auch von den sexualspezifischen Hormonen zeigen die Veränderungen an den Lysosomen. Seit Zeller (1973) zeigen konnte, daß sich die Geschlechtsunterschiede der Hauptstückzellen vor allem am lysosomalen Apparat manifestieren, standen diese Zellstrukturen im Mittelpunkt einer Reihe von Experimenten (Schiebler und Danner, 1978, Lit.; Zabel und Schiebler, 1980). Unsere Messungen an Kontrolltieren bestätigen weitgehend die lichtmikroskopisch (Zeller, 1973; Müller, 1975) und elektronenmikroskopisch (Schiebler und Danner, 1978; Zabel und Schiebler, 1980) festgestellten Geschlechtsunterschiede in den einzelnen Segmenten. Wenn auch in früheren Experimenten (Hypophysektomie: Müller, 1975; Gonadektomie: Schiebler und Danner, 1978) die Aufklärung der Bedeutung weiblicher Geschlechtshormone für die Steuerung der Hauptstückzellen im Vordergrund stand, ist doch auffällig, daß immer im S1- und S2-Segment vor allem die Lysosomen der Männchen von einem experimentell ausgelösten Geschlechtshormonmangel betroffen werden. Dies deckt sich mit unseren Befunden. So sehen wir zwar, daß in S1 die hellen Riesenlysosomen der Weibchen nach Hypophysektomie fehlen und dadurch

der rechnerische Mittelwert der Lysosomengrößen nur bei Weibchen deutlich abfällt, von Veränderungen im relativen Volumenanteil werden jedoch vor allem die Männchen betroffen (Zunahme in S1, Abnahme in S2). Dies deutet darauf hin, daß auch die Androgene Einfluß auf den lysosomalen Apparat in diesem Tubulusabschnitt haben.

Offen muß bleiben, ob das morphologische Korrelat, nämlich der Anteil der Lysosomen am Cytoplasma, auf eine Direktwirkung der Hormone an Lysosomen zurückzuführen ist, oder von sekundär metabolischen Veränderungen abhängt. Straus (1964) konnte eine Lysosomenvermehrung durch eine starke Proteinbelastung des proximalen Tubulus auslösen. Als gesichert gilt darüberhinaus die Annahme, daß das Lysosomensystem der Hauptstückzellen für den Abbau glomerulär filtrierter Proteine verantwortlich ist (vgl. Bourdeau und Carone, 1974, Lit.). Dabei wird gerade den kleineren elektronendichten Lysosomen von S1 und S2, die ja nach Hypophysektomie deutlich überwiegen, besondere Bedeutung für den Eiweißstoffwechsel zugemessen (Maunsbach, 1966a; Christensen, 1979). Wenn man annimmt, daß die Rückresorption gefilterter Proteine vor allem am Beginn des proximalen Tubulus stattfindet (vgl. Straus, 1964; Zabel und Schiebler, 1980), andererseits die Ausbildung der Lysosomen ein Maß dafür ist, könnte man auf eine höhere Rückresorptionsaktivität der normalen Weibchen schließen. Diese besitzen in S1 einen sehr viel größeren Volumenanteil an Lysosomen als Männchen. Wenn in diesem Hauptstücksegment bereits ein Großteil der Proteine wieder aufgenommen wird, würden die Lysosomen des S2-Segmentes nur noch eine geringere Substratstimulation erfahren, der steile Abfall im Lysosomengehalt der weiblichen Tubuluszellen von S1 nach S2 wäre verständlich. Dennoch scheint die Rückresorptionskapazität insgesamt begrenzt zu sein, so daß noch Eiweiß im Endharn nachzuweisen ist.

Da keine Anzeichen dafür vorliegen, daß Männchen weniger Eiweiß in das Primärfiltrat abgeben, sehen wir die schwächere Ausbildung deren Lysosomen am Beginn des proximalen Tubulus als Zeichen für eine geringere Proteinrückresorption an. Folg-

lich bleibt zwar für die Lysosomen von männlichen S2-Zellen noch eine stärkere Substratstimulation, die begrenzte Resorptionskapazität führt dennoch zu einer höheren Endausscheidung von Eiweiß mit dem Harn. Durch Hormonentzug (Hypophysektomie) kann man ein weibliches Muster bei Lysosomen und Eiweißausscheidung erzielen. Dies führt zu der Vorstellung, daß die Proteinrückresorption durch Androgene gehemmt werden kann. Eine solche Hemmung könnte durch eine Verzögerung des lysosomalen Proteinabbaus, aber auch durch eine Membranabdichtung erfolgen.
Die nach Hypophysektomie bei beiden Geschlechtern auftretende Lysosomenaktivierung im S3-Segment muß von weiteren Faktoren abhängig sein. Diese Zellen nehmen jedoch insgesamt eine Sonderstellung ein (vgl. oben) und können daher auch anderen hormonellen Regulationsmechanismen unterworfen sein.

Eine besondere Berücksichtigung bei der Beurteilung unserer Befunde bedarf ein von verschiedenen Autoren postulierter "renotroper Faktor der Hypophyse" (Nicholson, 1979, Lit.), der für das Nierenwachstum nach kontralateraler Nephrektomie verantwortlich sein soll. Diese Autoren verneinen nicht nur einen direkten Einfluß von Gonadotropinen auf die Gewichtszunahme der Niere, sondern schließen auch eine besondere Bedeutung der Androgene hierfür aus. Diese Untersuchungen berücksichtigen jedoch nicht, daß eine Androgenwirkung an der Niere bereits bei geringen Hormonmengen erzielt wird (Fadial, 1967). Das von diesen Autoren trotz Gonadektomie nachgewiesene - allerdings eingeschränkte - Nierenwachstum, könnte bereits durch Androgene der Nebennieren (Gomes et al., 1976; Kniewald et al., 1971; Bardin et al., 1967) ermöglicht worden sein, indem katabole Vorgänge gehemmt werden (vgl. Pfeifer, 1977). Diese Nebennierenandrogene könnten auch teilweise dafür verantwortlich sein, daß die Entfernung der Keimdrüsen die lysosomalen Geschlechtsunterschiede an den Hauptstückzellen weniger beeinflußt als die Hypophysektomie, bei der es auch zu einer Nebennierenatrophie kommt. Daß diese Veränderungen nach Hypophysektomie sehr viel deutlicher als nach Gonadektomie ausgeprägt sind, könnte auch durch das

Fehlen anderer Hormone mit synergistischer Wirkung bedingt sein (Glukokortikoide: Weissmann,1969; L-Thyroxin: Aloe und Levi-Montalcini, 1980).

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß der Mangel an Hypophysenhormonen das Gleichgewicht cytoplasmatischer Organellen im Nierenhauptstück verändert. Aufbauende Zellstrukturen werden reduziert, abbauende dagegen aktiviert. Weiterhin zeigt sich, daß die Hypophysenhormone auch eine geschlechtsspezifische Wirkung an den Hauptstückzellen entfalten. Die Beeinflussung von Lysosomenbestand und Eiweißausscheidung sind Befunde, die weitgehend mit den Folgen der Gonadektomie übereinstimmen. Hier dürfte die Wirkung peripherer Geschlechtshormone zum Ausdruck kommen, da die Sekretion von Gonadotropinen durch beide Eingriffe gegensätzlich beeinflußt wird. Die besondere Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei diesen Veränderungen weist auf eine Sonderrolle der Androgene hin. Diese Untersuchungen unterstreichen weiterhin, daß die Zellen des S3-Segmentes deutlich von den beiden Vorsegmenten abgegrenzt werden können.

Zusammenfassung

Untersucht werden Nierenveränderungen nach Entfernung der Hypophyse. Dabei werden Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur von Hauptstückzellen und in der Eiweißausscheidung besonders berücksichtigt.

Unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit kommt es nach Hypophysektomie zu einer Zunahme des Harnvolumens. Dennoch geht die Proteinurie zurück, bei Männchen (von 40mg/d auf 21mg/d) viel deutlicher als bei Weibchen (von 22mg/d auf 15mg/d). Teilhypophysektomie mit erhaltener Vorderlappenfunktion, führt ebenfalls zu vermehrter Harnausscheidung, verändert die Proteinurie jedoch nicht.

Bei beiden Geschlechtern gehen die Tubulusumfänge zurück, wiederum bei Männchen stärker (von 327 um auf 247 um) als bei Weibchen (von 275 um auf 232 um); dadurch verringert sich der Geschlechtsunterschied. Ultrastrukturelle Veränderungen sind vor allem bei vollständig hypophysektomierten Tieren deutlich. Es kommt segment- und geschlechtsunabhängig an den Hauptstückzellen zu einer Oberflächenverkleinerung, einer Abnahme der Golgifelder und Verminderung der Ribosomen. Mitochondrienveränderungen (Verdichtungen der Cristae) betreffen selektiv das S3-Segment.

Die Veränderungen an Lysosomen und Microbodies sind segment- und geschlechtsabhängig. Der relative Volumenanteil der Microbodies im S3-Segment nimmt vor allem bei Weibchen stark zu (von 1,6 Vol% auf 3,1 Vol%); der Geschlechtsunterschied verwischt. Bei den Lysosomen erfährt der Anteil am Cytoplasmavolumen in den S1-Zellen der Männchen eine Zunahme (von 7,6 Vol% auf 11,3 Vol%), in den S2-Zellen eine Abnahme (von 8,7 Vol% auf 5,5 Vol%); die Volumenanteile dieser Zellorganellen bei den Weibchen ändern sich in diesen Tubulusabschnitten nur wenig (S1 von 11,2 Vol% auf 12,5 Vol%; S2 von 5,0 Vol% auf 6,0 Vol%). Da sich die Werte der Männchen nach Hypophysektomie den weiblichen Werten angleichen, verwischt im S1- und S2-Segment der Geschlechtsunterschied. Im

S3-Segment kommt es dagegen bei beiden Geschlechtern zu einer Zunahme im relativen Volumenanteil der Lysosomen (Männchen 2,3 Vol% auf 4,8 Vol%; Weibchen 2,6 Vol% auf 4,2 Vol%). Die Untersuchung bestätigt einen Zusammenhang zwischen der Lysosomenmorphologie des Nierenhauptstücks und der Proteinurie. Die Befunde weisen darüberhinaus auf eine mögliche Beteiligung von männlichen Geschlechtshormonen an der Rückresorption von Eiweiß im proximalen Nierentubulus hin.

Literatur

Aloe L, Levi-Montalcini R (1980) Enhanced differentiation of sexually dimorphic organs in l-thyroxine treated tfm-mice. Cell Tiss Res 205:19-29

Arataki M (1926) On the postnatal growth of the kidney with special reference to the number and size of the glomeruli (albino rats). Amer J Anat 36

Balment RJ, Chester Jones J, Henderson JW, Oliver A (1976) Effects of adrenalectomy and hypophysectomy on water and electrolyte metabolism in male and female rats with inherited hypothalamic diabetes insipidus (Brattleboro strain). J Endocr 71:193-217

Bardin CW, Peterson RE (1967) Studies of androgen production by the rat: Testosterone and androstendione content of blood. Endocrinology 80:38

Bargmann W (1978) Niere und ableitende Harnwege. In: Bargmann W (Hrsg) Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen VII/5. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

Beard ME, Novikoff AB (1969) Distribution of peroxisomes (microbodies) in the nephron of the rat. A cytochemical study. J Cell Biol 42:501-518

Bourdeau JE, Carone FA (1974) Protein handling by the renal tubule. Nephron 13:22-34

Bremer W (1975) Über das Lysosomenmuster normaler Rattennieren unter Berücksichtigung der Eiweißausscheidung. Histochemistry 41:265-274

Buchborn E (1968) Störungen der Harnkonzentrierung. In: Schwiegk G (Hrsg) Handbuch der Inneren Medizin VIII/1. Springer, Berlin Heidelberg New York

Christensen AK (1959) Fine structure of interstitial tissue of rat testis at various ages and after experimental treatment. Anat Rec 133:367-368

Christensen EJ, Maunsbach AB (1979) Effects of dextran on lysosomal ultrastructure and protein digestion in renal proximal tubule. Kidney Int 16:301-311

Corpron RE (1966) The ultrastructure of the gastric mucosa in normal and hypophysectomized rats. Amer J Anat 118: 53-89

Dandy WE, Reichert FL (1938) Studies on experimental hypophysectomy in dogs. III Somatic, mental and glandular effects. Bull Hopkins Hosp 62:122

Davidson JM (1969) Feedback control of gonadotrophin secretion. In: Ganong F, Martini L (Hrsg) Frontiers in neuroendocrinology. Univ Press, Oxford London

Deane HW, Greep RO (1946) A morphological and histochemical study of the rats adrenal cortex after hypophysectomy, with comments on the liver. Amer J Anat 79:117-145

Deimling Ov, Riedel U, Klinge R, Brämswig J (1967) Hormonabhängige Enzymverteilung in Geweben. VIII. Die Phosphomonoesterasen nach Extirpation verschiedener endokriner Drüsen. Histochemie 11:234-252

Deimling Ov (1970) Enzymarchitektur der Niere und Sexualhormone. Untersuchungen an Nagernieren. G Fischer, Stuttgart Portland

Eger W, Gothe HD (1954) Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Hypophyse zu den Nebenschilddrüsen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Nebennieren und Nieren. Z Exp Med 124:310-325

Enders AC, Lyons WR (1964) Observations on the fine structure of lutein cells. II. The effects of hypophysectomy and mammotrophic hormone in the rat. J Cell Biol 22:127-141

Engelhardt FR (1968) Morphologische Grundlagen der Beziehungen zwischen Hypophyse und Hypothalamus. In: Olivecrano Hv, Tönnis W (Hrsg) Handbuch der Neurochirurgie I/2. Springer, Berlin Heidelberg New York

Evan AP, Simone PG, Solomon S, Loker E (1972) Structural changes in the proximal tubules of kidneys from hypophysectomized rats. Anat Rec 174:265-278

Fadial JB (1967), Fregly MJ, Straw JA (1967) Requirement of castrated male rats for testosterone propionate. Texas Rep Biol Med 25:251-256

Farese RV (1968) Regulation of adrenal growth and steroidogenesis by ACTH. In: Mc Kerns KW (Hrsg) Function of the adrenal cortex. North Holland Publishing Co, Amsterdam

Fontaine T (1947) Sur le méchanisme de la régression renale à la suite de l'hypophysectomie chez le rat. Compt Rend Soc Biol 141:571-573

Fujita H (1972) On the fine structure of alteration of the adrenal cortex in hypophysectomized rats. Z Zellforsch 125:480-496

Galaske RG, Liew JBv, Feld LG (1979) Filtration and reabsorption of endogenous low-molecular-weight protein in the rat kidney. Kidney Int 16:394-403

Garren LD, Richardson AP (1967) Studies on the role of ribosomes in the regulation of protein synthesis in hypophysectomized and thyroidectomized rats. J Biol Chem 242:650-656

Gerhardt B (1978) Microbodies/Peroxisomen pflanzlicher Zellen. In: Alfert M, Beermann W, Franke WW, Rudkins G, Sitte P (Hrsg) Cell Biol Monographs 5. Springer, Wien New York

Ghraf R, Lax ER (1977) Endocrine regulation of sex dependent hydroxysteroid dehydrogenase activities in rat kidney. J Endocr 73:289-330

Goldspink DF, Goldberg AL (1975) Influence of pituitary growth hormone on DNA synthesis in rat tissues. Amer J Physiol 228:302-309

Gomes WR, Jain SK (1976) Effect of unilateral and bilateral castration and cryptorchidism on serum gonadotrophins in the rat. J Endocr 68:191-196

Gritzka T, Trump B (1968) Renal tubular lesions caused by mercuric chloride. Am J Pathol 52:1225-1277

Hettwer H (1979) Über die Wirkung von Organophosphaten auf einige Rattenorgane. Morphologische und biochemische Untersuchungen. Habilitationsschrift, Düsseldorf

Horvath E, Laszlo F, Kovacs K (1964) Histochemische Veränderungen in den Nieren hypophysektomierter Ratten. Acta Histochem 19:159-169

Jacobsen NO, Jørgensen F (1973) Ultrastructural observations on the pars descendens of the proximal tubule in the kidney of the male rat. Z Zellforsch 136:479-499

Kaissling B, Kriz W (1979) Structural analysis of the rabbit kidney. Advanc Anat 56

Kniewald A, Zanisi M, Martini L (1971) Studies on the biosynthesis of testosterone in the rat. Acta Endocr 68:614

Kugler P (1980) A computer-supported apparative set-up for microdensitometric and morphometric measurements in enzyme histochemistry. VI Int Histochem Cytochem Congress

Lang H (1967) Elektronenmikroskopische Untersuchungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (Malonsäure) zur Bedeutung des glatten ER der proximalen Tubuluszellen der Niere. Med Diss, Freiburg/Breisgau

Lazarov L, Paul B (1978) Rat liver peroxisomes catalize the ß-oxidation of fatty acids. J Biol Chem 253:1522-1528

Maunsbach AB (1966a) Absorption of I-labeled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. J Ultrastruct Res 15:197-241

Maunsbach AB (1966b) The influence of different fixatives and fixation methods and of glutaraldehyde, formaldehyde and osmium tetroxide fixatives. J Ultrastruct Res 15: 242-282

Maunsbach AB (1966c) Observations on the segmentation of the proximal tubule in the rat kidney. Comparison of results from phase contrast, fluorescence and electron microscopy. J Ultrastruct Res 16:239-258

McNeilly AS, Kretze DMde, Sharpe RM (1979) Modulation of prolactin, luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) secretion by LHRH and bromocryptine (CB 154) in the hypophysectomized pituitary-grafted male rat and its effect on testicular LH-receptors and testosterone output. Biol Reprod 21:141-147

Möllendorf W (1930) Der Exkretionsapparat. In: Möllendorf W (Hrsg) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Springer, Berlin

Moog F, Yeh K (1979) Pinocytosis persists in the ileum of hypophysectomized rats unless closure is induced by thyroxine or cortisone. Develop Biol 69:169-179

Müller J (1975) Über Lysosomenveränderungen in der Rattenniere nach Hypophysektomie und Kastration. Histochemische Untersuchungen. Med Diss, Würzburg

Neiss W (1980) Persönliche Mitteilung

Nicholson WE, Barton RN, Puett D, Orth DN, Liddle GW (1979) Evidence for renotropic activity in ovine pituitaries. Endocrinology 105:16-20

Oberdisse K (1962) Pathophysiologie des Hypothalamus-Hypophysensystems. In: Olivecrano Hv, Tönnis W (Hrsg) Handbuch der Neurochirurgie IV/3. Springer, Berlin Heidelberg New York

Peter K (1909) Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere. Fischer, Jena

Pfeifer U (1977) Lysosomen und Autophagie. In: Altmann HW, Dhom G (Hrsg) Lysosomen und ihre Bedeutung für die Pathologie. G Fischer, Stuttgart

Reiter RJ (1969) The endocrines and compensatory renal enlargement. In: Nowinski WW, Goss RJ (Hrsg) Compensatory renal hypertrophy. Academic Press, New York

Reynolds ES (1963) The use of lead citrate at high ph as an electron opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol 17:208-212

Rohr HP (1966) Elektronenmikroskopische Autoradiographie. (Eine Methode zur Erfassung intrazellulärer Synthesevorgänge). Habilitationsschrift, Freiburg/Breisgau

Rohr HP, Bertram E (1968) Elektronenmikroskopisch-morphometrische Untersuchungen an den Zellen des proximalen Tubulus der Rattenniere nach Oestrogengabe. Z Mikrosk Anat Forsch 78:484-510

Schiebler TH, Danner KG (1978) The effect of sex hormones on the proximal tubules in the rat kidney. Cell Tiss Res 192:527-549

Schwarz W, Wolff J (1966) Veränderungen am Hauptstück und peritubulären Kapillaren der Rattenniere nach Hypophysektomie. Z Zellforsch 71:441-454

Scriba PC, Werder Kv (1973) Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W (Hrsg) Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart

Seman G, Gallager HS (1979) Intramitochondrial rod-like inclusions in human breast tumors. Anat Rec 194:267-272

Seyle H (1941) Effect of hypophysectomy on morphological appearance of kidney and of renotropic action of steroid hormones. J Urol 46:110-131

Smith PE (1930) Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. Amer J Anat 45:205-273

Straus W (1964) Occurence of phagosomes and phago-lysosomes in different segments of the nephron in relation to the reabsorption, digestion and extrusion of intravenously injected horseradish peroxidase. J Cell Biol 21:295-308

Thoenes W, Langer KM, Pfeifer U, Romen W (1970) Eiweiß-resorptionstropfen und Lysosomen im proximalen Tubuluskonvolut der Rattenniere. Virchows Arch Abt B 5:124-143

Weibel ER, Stäubli W,Gnägi HR, Hess FA (1969) Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. J Cell Biol 42:68-91

Weissmann G (1969) The effects of steroids and drugs on lysosomes. In: Dingle JT, Fell HB (Hrsg) Lysosomes in biology and pathology I. North-Holland Publishing Co, Amsterdam London

White HL (1955) Effects of growth hormone on renal function. In: Smith RW, Goebler OH, Long CN (Hrsg) Hypophyseal growth hormone, nature and actions. Blakiston, New York

Zabel M, Schiebler TH (1980) Histochemical, autoradiographic and electron microscopic investigations of the renal proximal tubule of male and female rats after castration. Histochemistry in press

Zeller J (1973) Zur Cytochemie der Lysosomen in der Rattenniere unter normalen und experimentellen Bedingungen. Histochemie 35:235-262

Maunsbach AB (1973) Ultrastructure of the proximale tubule. In: Orloff J, Berliner RW, Geiger Sr (Hrsg) Handbook of Physiology Vol VIII . American Physiological Society, Washington DC

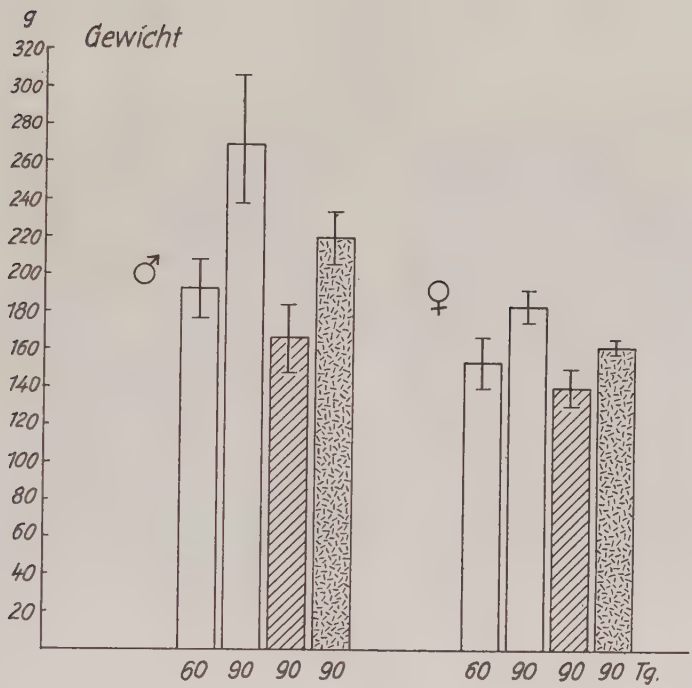

Abb. 1. Gewichtsbestimmungen bei Männchen und Weibchen. Kontrolltiere am 60. LT und 90. LT ▭ (n=5); nach Teilhypophysektomie am 90. LT ▭ (n=2); nach vollständiger Hypophysektomie am 90. LT ▭ (n=8). Mittelwerte ± sd.

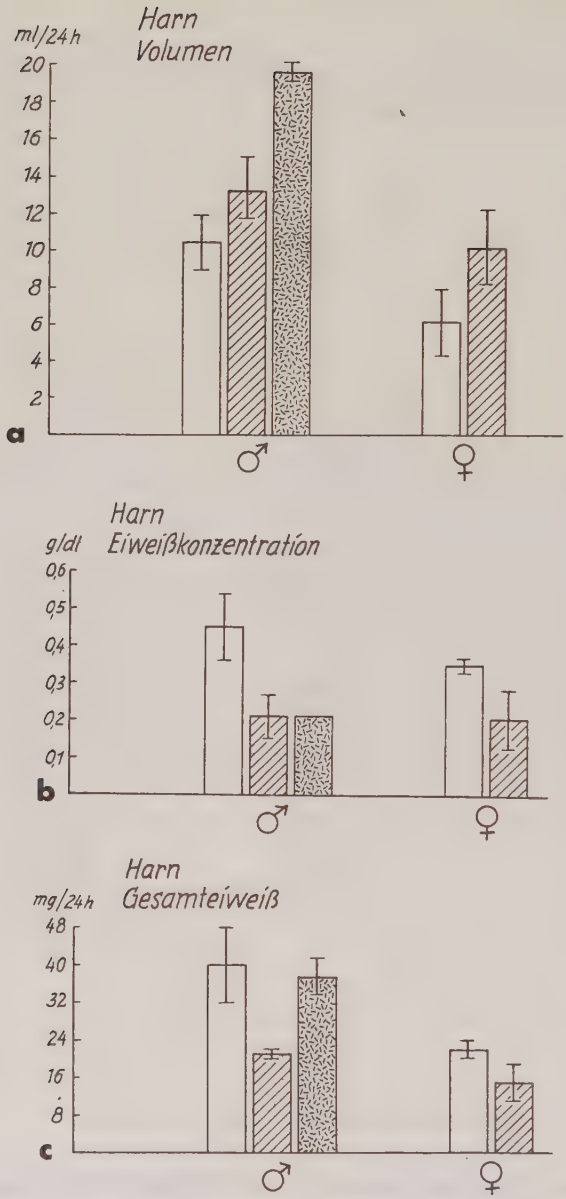

Abb. 2. Harnbestimmungen zwischen dem 84. und 90. LT bei männlichen (n=3) und weiblichen (n=8) Kontrollen ▭ , bei Männchen nach Teilhypophysektomie (n=2) ▭ , sowie bei Männchen (n=4) und Weibchen (n=5) nach vollständiger Hypophysektomie ▨ . a. Harnvolumen; b. Eiweißkonzentration; c. Gesamteiweiß. Mittelwerte ± sd.

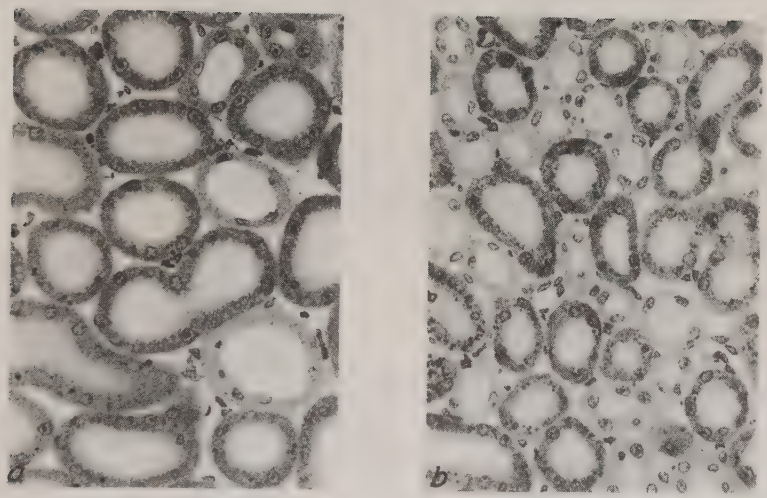

Abb. 3. Tubulusquerschnitte a. männliches Kontrolltier b. männliches Tier nach Hypophysektomie, 90. LT. x 130

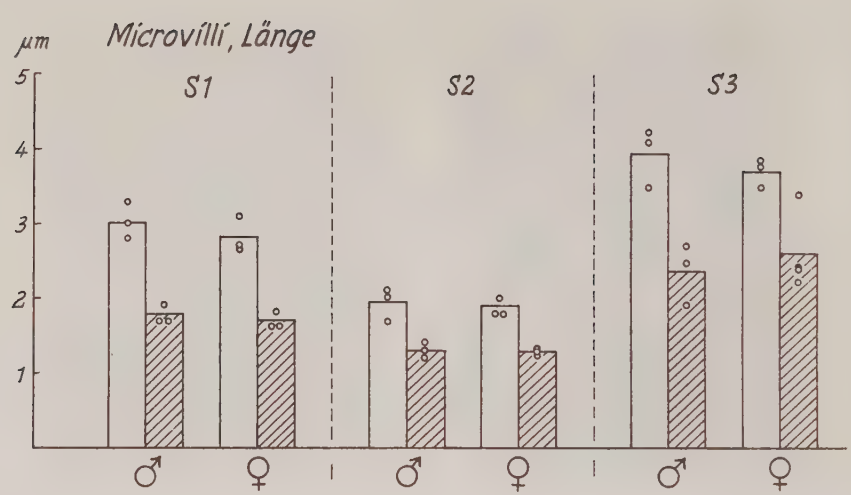

Abb. 4. Veränderungen der Mikrovillilänge in den 3 Hauptstücksegmenten nach Hypophysektomie ▨ bei Männchen und Weibchen am 90. LT. Kontrollen ▭ . o Mittelwert eines Tieres.

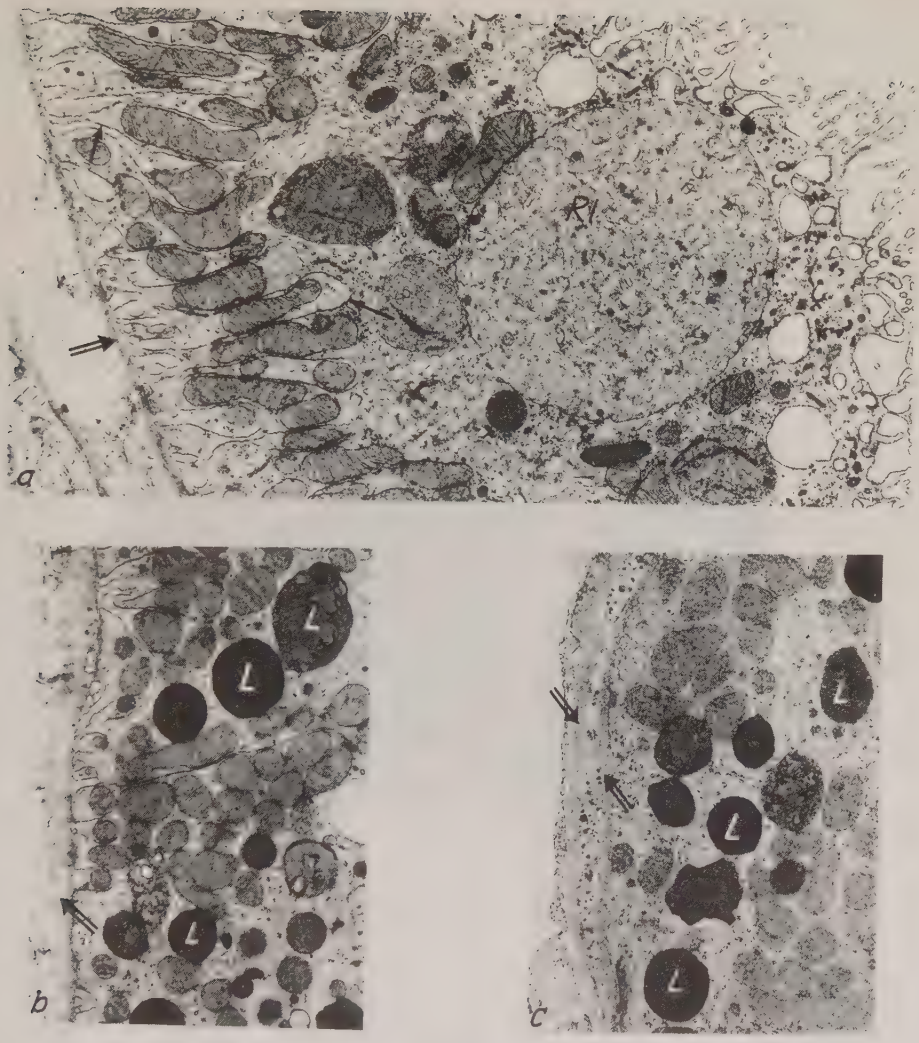

Abb. 5. S1-Segmente; a. weibliches Kontrolltier, 90. LT: Dünne Basalmembran ⟹, Interdigitationen ⟶, helles Riesenlysosom (Rl); b. Männchen und c. Weibchen, nach Hypophysektomie, 270. LT: Dicke Basalmembran ⟹, viele elektronendichte Lysosomen (L). x 17.500

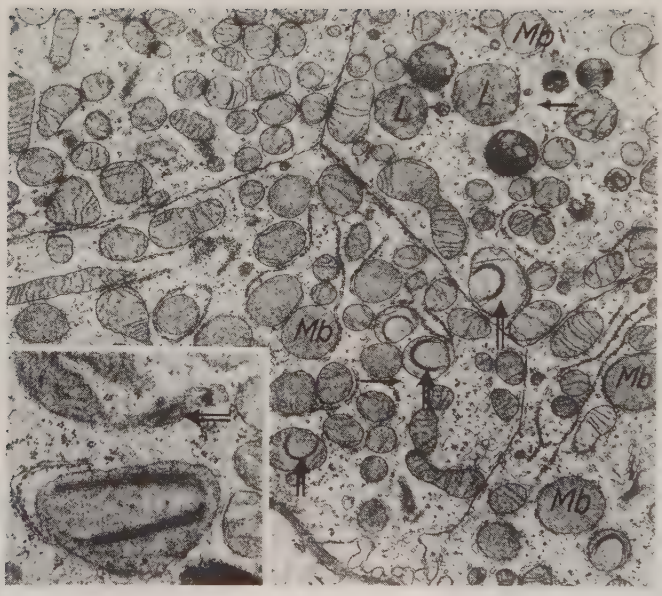

Abb. 6. Weibchen, Hypophysektomie, 90. LT, S3-Segment: Mitochondrien mit verdichteten Cristae ⟹, Microbodies (Mb) vermehrt, viel glattes ER ⟶, Lysosomen (L); x 17 500 Inset: 2 Mitochondrien; stabförmige Cristaverdichtungen (unten), beginnende Cristaverdichtungen ⟹ (oben); x 28 500

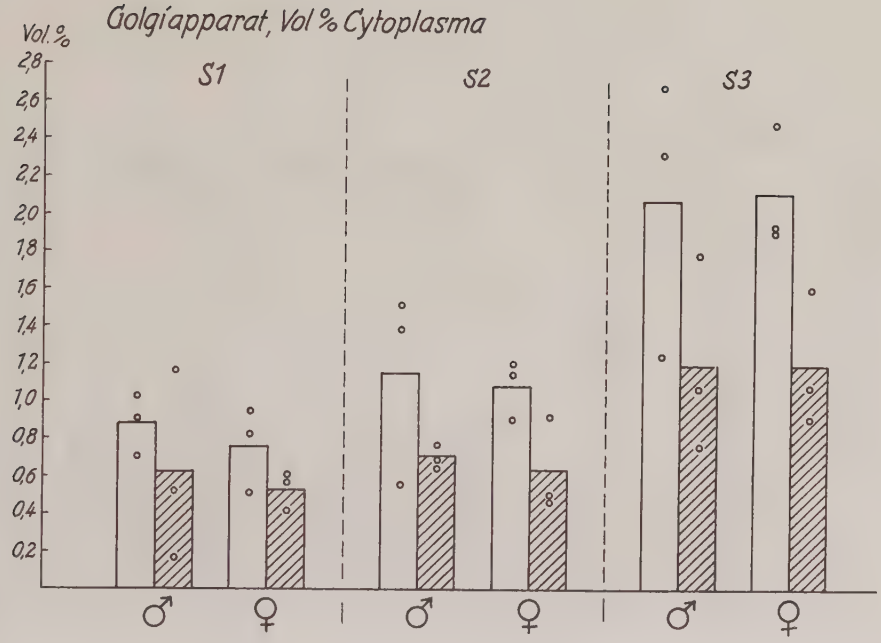

Abb. 7. Golgiapparat am 90. LT: Vergleich der Cytoplasmavolumenanteile bei Männchen und Weibchen in den 3 Hauptstücksegmenten. Kontrolltiere ▭ und nach Hypophysektomie ▨ . o Mittelwert eines Tieres.

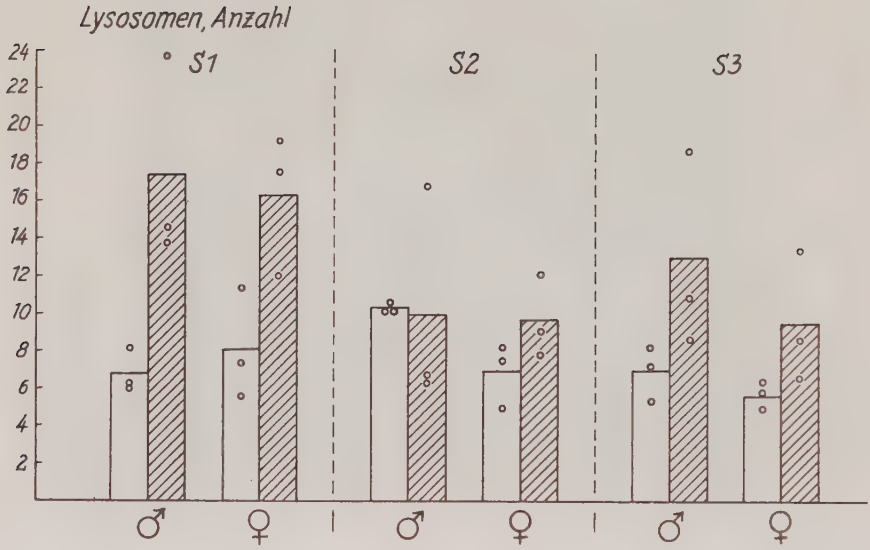

Abb. 8. Veränderungen in der Lysosomenzahl pro μm^2 Cytoplasmafläche nach Hypophysektomie bei Männchen und Weibchen in den 3 Hauptstücksegmenten. Kontrolltiere ▭ und nach Hypophysektomie ▨ . o Mittelwert eines Tieres.

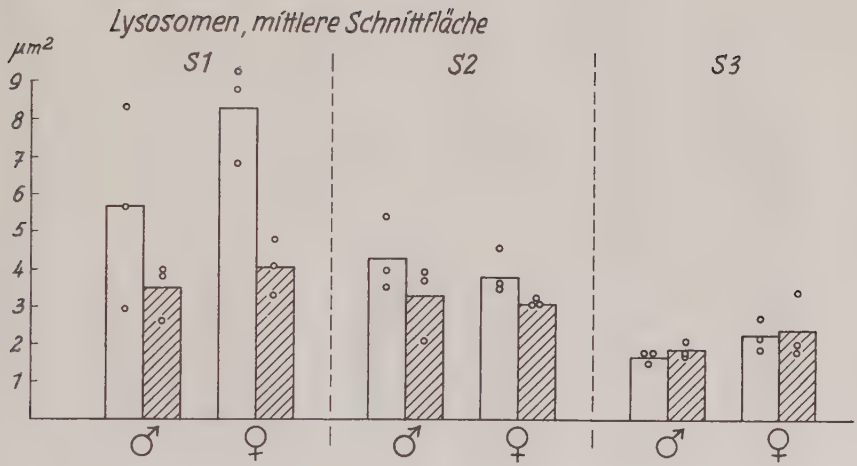

Abb. 9. Veränderungen in der mittleren Schnittfläche (in μm^2) der Lysosomen nach Hypophysektomie bei Männchen und Weibchen in den 3 Hauptstücksegmenten. Kontrolltiere ▭ und nach Hypophysektomie ▨ . o Mittelwert eines Tieres.

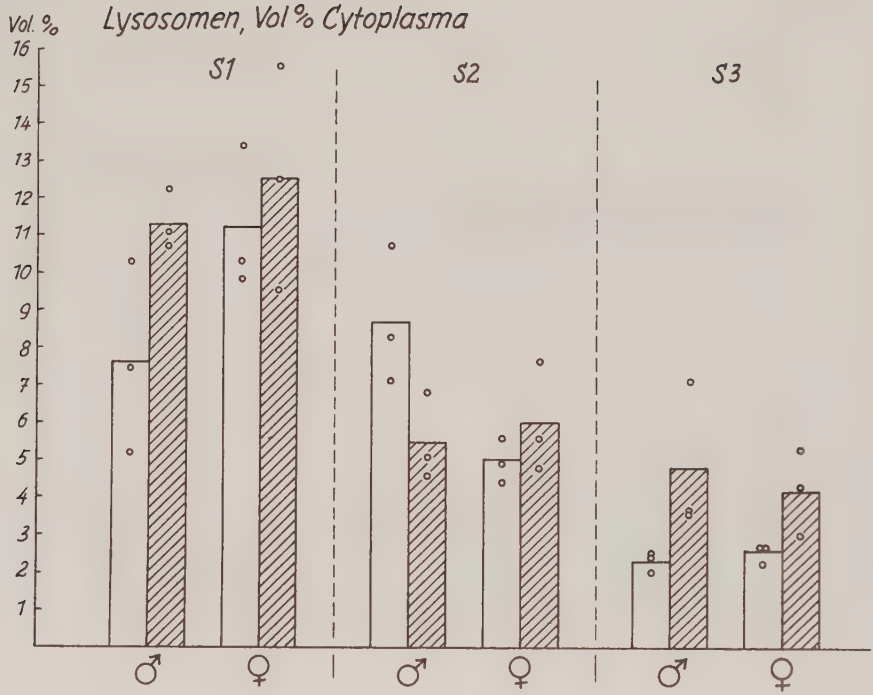

Abb. 10. Lysosomen am 90. LT: Vergleich der Cytoplasmavolumenanteile bei Männchen und Weibchen in den 3 Hauptstücksegmenten. Kontrolltiere ▭ und nach Hypophysektomie ▨ . o Mittelwert eines Tieres.

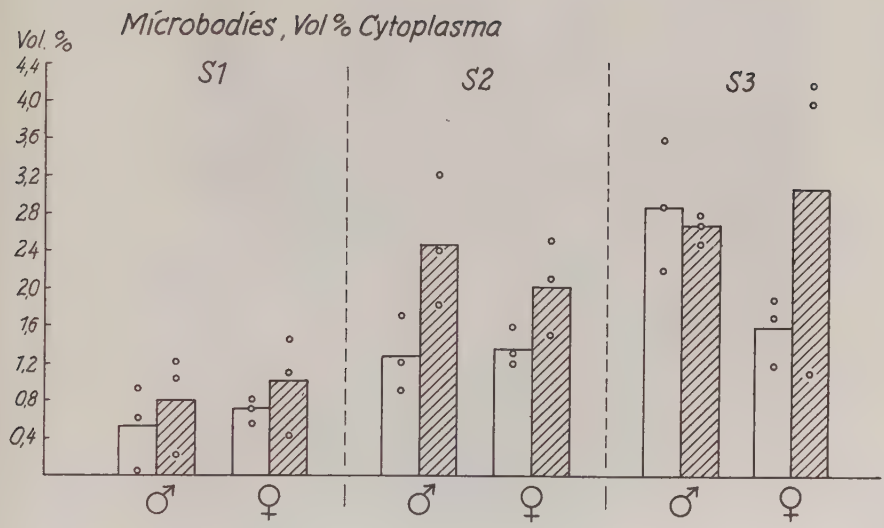

Abb. 11. Microbodies am 90. LT: Vergleich der Cytoplasmavolumenanteile bei Männchen und Weibchen in den 3 Hauptstücksegmenten. Kontrolltiere ▭ und nach Hypophysektomie ▨. o Mittelwert eines Tieres.

Abb. 12. Männchen, Hypophysektomie, 90. LT, S2-Segment: Microbodies mit Einschlüssen ⟶, wenig apikale Vesikel (aV), kurze Microvilli (Mv); x 17 500; Inset: Microbody mit lamellären Einschlüssen; x 28 500

Herrn Prof. Dr. med. T. H. Schiebler danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die väterliche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Romen danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei denjenigen, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben, insbesondere aus dem Anatomischen Institut:
Frau Hack, Photographin
Frau Hefner, MTA
Herrn Holzbauer, Tierpfleger

aus der Medizinischen Poliklinik:
Herrn Schramml, MTA

Lebenslauf

Am 7. Februar 1952 wurde ich, Richard Daigeler, als 4. Kind des Notars Dr. Erich Daigeler und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Schreiner, in Ansbach/Mfr. geboren.

Von 1958 - 1962 besuchte ich die Steinbachtal-Volksschule in Würzburg und wechselte im September 1962 an das humanistische Wirsberggymnasium in Würzburg über. Dort legte ich 1971 das Abitur ab und begann im WS 71/72 das Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Hier bestand ich im WS 73/74 die ärztliche Vorprüfung, das 1. Staatsexamen im WS 75/76, das 2. Staatsexamen im WS 76/77 und das 3. Staatsexamen im WS 77/78. Im Mai 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit Juni 1978 bin ich am Anatomischen Institut der Universität Würzburg als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten tätig.

Richard Daigeler